ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
21 OCT 11

7.

Aus dem pathologischen Laboratorium der University of Pennsylvania, Philadelphia.

Ueber Sarkomentwicklung bei einem drüsenartigen Mäusetumor.

Von

Leo Loeb.

(Sonderabdruck aus der Berliner klin. Wochenschr., 1906, No. 24.)

Sonderabdruck aus der Berliner klin. Wochenschr., 1906, No. 24.

Aus dem pathologischen Laboratorium der University of Pennsylvania, Philadelphia.

Ueber Sarkomentwicklung bei einem drüsenartigen Mäusetumor.

Von

Leo Loeb.

In Fortsetzung meiner im Jahre 1889 begonnenen und von da an nur mit geringen Unterbrechungen weitergeführten experimentellen Untersuchungen über die Wachstumsbedingungen von Tumoren, begann ich im März 1904 Transplantationen eines drüsenartigen Tumors der Submaxillaris einer japanischen Maus vorzunehmen. Der ursprüngliche Tumor hatte eine distinkte Drüsenstruktur. Als ich nun im Sommer 1904 die mikroskopische Untersuchung des ersten transplantierten Tumors vornahm, fand ich zu meinem grossen Erstaunen ein typisches Spindelzellensarkom. Weitere Transplantationen ergaben sowohl Drüsentumoren wie Spindelzellsarkome. Seit dieser Zeit bin ich mit der histologischen Untersuchung des ursprünglichen wie der transplantierten Tumoren beschäftigt gewesen. Andere Arbeiten hatten eine frühzeitige Veröffentlichung der gewonnenen Resultate unmöglich gemacht, obwohl die mikroskopische Untersuchung in der Hauptsache bereits vor einem Jahre abgeschlossen war[1]). Ueber einige der gewonnenen Resultate wurde aber vor der Society for experimental Biology and Medicine (24. Mai 1905) berichtet. In letzter Zeit erschienen nun einige Mit-

1) Eine Mitteilung der erhaltenen Befunde war für die Sitzung der American Association of Pathologists and Bacteriologists im Frühjahr 1905 in Chicago geplant. Der Vortrag stand auf dem Programm. Es war mir aber unmöglich, an der Versammlung teilzunehmen.

teilungen von Ehrlich und Apolant und M. Haaland[1]) über Resultate, die so viel Aehnlichkeit mit den von mir erhaltenen zeigen, dass eine Mitteilung der wesentlichen Ergebnisse wünschenswert erscheint. Die genauere histologische Beschreibung mit Abbildungen soll der ausführlichen Veröffentlichung vorbehalten bleiben.

Der ursprüngliche Tumor wurde in einer 6—8 Monate alten japanischen Maus gefunden. Am 12. März 1904 wurde derselbe unter aseptischen Vorsichtsmaassregeln entnommen. Von drei verschiedenen Teilen des Tumors wurden Stücke zur mikroskopischen Untersuchung entnommen und grösstenteils in Serienschnitte zerlegt. Der Rest des Tumors wurde zur Lokalisation anderer japanischer und weisser Mäuse benutzt. 11 japanische und 6 weisse Mäuse wurden mit Tumorsuspension injiziert. In 3 japanische und in 2 weisse Mäuse wurde Filtrat des Tumors durch engporiges Filtrierpapier injiziert. Ausser den obengenannten 3 Tumorstücken wurden 2, 16 und 28 Tage nach der Inoculation japanischen Mäusen Stücke entnommen und mikroskopisch untersucht. Also 5 verschiedene Teile des mandelgrossen Tumors wurden genau mikroskopisch untersucht, und trotz einer relativ bedeutenden Variationsbreite in dem mikroskopischen Aussehen des Tumors liess sich der Tumor als ein einheitlicher nachweisen. Es handelte sich um einen im Submaxillardrüsengewebe eingelagerten drüsenartigen Tumor, mit einem System von Drüsengängen, Alveolen, die oft Colloid im inneren Hohlraum enthielten, und um eine diffuse Wucherung derselben Zellart im Bindegewebe, wobei immer wieder hier und da Alveolen gebildet wurden. Zwei Arten von Zellen finden sich, eine kubische oder cylindrische, epithelartige Zelle, und eine fein bis grobvacuoläre Zelle. Letztere ging aus der ersteren Zellart hervor und konnte ebenfalls Alveolen bilden. Beide Zellarten konnten sich an der Bildung einer einzigen Alveole beteiligen. Es handelt sich also um einen durchaus einheitlichen Tumor. Nirgends fand sich Spindelzellensarkomgewebe.

Von den inoculierten japanischen Mäusen gingen durch einen unglücklichen Zufall alle bis auf zwei verloren.

Am 9. Mai, also 58 Tage nach der Inoculation, waren in den zwei übriggebliebenen Mäusen kleine Knoten zu fühlen. Sie wuchsen langsam.

In Maus α befand sich ein Knötchen vorn und ein Knötchen hinten.

In Maus β lagen 3 Knötchen längs der Wirbelsäule und Rippe.

Am 14. Mai schnitt ich ein kleines Knötchen von Maus α ganz aus. Es handelte sich um ein spindelzelliges Sarkom mit starker Entwicklung des Zwischengewebes und mit einer Anzahl mehrkerniger Sarkomzellen. An der Excisionsstelle beginnt gegen Ende der ersten Woche ein neuer Knoten zu wachsen, der die Wunde dehnt und schon nach 12 Tagen 4—5 mal grösser ist wie der scheinbar ganz ausgeschnittene erste Tumor nach 63 Tagen. Der Tumor fährt fort zu wachsen bis zum 9. Juni (89 Tage nach der ersten Operation, 26 Tage nach Ausschneidung des Sarkoms). Zu dieser Zeit waren alle Tumoren grösser geworden. Am 10. Juni wurde Maus α tot aufgefunden. In Serienschnitten zeigte sich, dass der recidivierende Teil der Maus α fast ganz aus Sarkom bestand, nur an zwei Stellen befanden sich kleine Drüsenwucherungen.

Der andere Tumor der Maus α ergab sich als ein grosser Drüsen-

---

1) Berliner klin. Wochenschr., 1905, No. 28 und 1906, No. 2.

tumor, an einer Stelle begann ein Spindelzellsarkom sich zu entwickeln.

Am 13. Juni 1904 wurde Tier β zu weiterer Transplantation benutzt. Mikroskopisch ergaben sich die Tumoren von Maus β als Drüsentumorgewebe nnd als Spindelzellensarkome. Beide waren mächtig entwickelt. An einzelnen Stellen wnrde das Drüsengewebe von Spindelzellensarkom anf allen Seiten eingeschlossen.

Ueber das Schicksal der Tumoren der zweiten Generation können wir uns an dieser Stelle kurz fassen:

11 Tage nach der Inoculation (24. Juni) hatte eine Mans auf der Wirbelsäule einen Knoten, der schon vom 18. Juni an stark gewachsen war. Die übrigen 5 inoculierten japanischen Mäuse zeigten 12 Tage nach der Inocnlation kleine Verdickungen an der Injektionsstelle. Am 24. Jnni, also nach 11 Tagen, wird der erste Tumor der zweiten Generation ausgeschnitten und ergibt sich als ein Spindelzellensarkom; an verschiedenen Stellen befinden sich kleine Drüsentumorhäufchen.

Eine zweite Maus wurde 14 Tage nach der in die Peritonealhöhle erfolgten Inoculation untersucht. Es ergaben sich viel Knoten verschiedener Grösse, die in einzelne Organe eindrangen. In der grossen Mehrzahl der Tumoren handelte es sich um Spindelzellensarkome; in einzelnen dieser lag wachsendes Drüsentumorgewebe eingeschlossen.

Eine dritte Maus starb nach 32 Tagen am 15. Jnli. Es handelte sich um einen grossen Tumor, der hauptsächlich Spindelzellensarkom darstellte. An einer Stelle drang das Sarkom in einen grossen Drüsentumor vor und trennte dessen Läppchen.

Eine vierte Maus stirbt am 19. Juli nach 36 Tagen. Es handelt sich um ein ausserordentlich grosses Spiudelzellensarkom ohne Drüsentumor.

Eine fünfte Maus stirbt am 24. Juli nach 41 Tagen. Es handelt sich um zwei getrennte grosse Tumoren; der eine ist ein Spindelzellensarkom, der andere ein grosser wachsender Drüsentumor.

Die sechste Mans stirbt am 26. Juli nach 43 Tagen. Es handelte sich um ein Spindelzellensarkom, in dem kleine wachsende Drüsentumorknötchen eingelagert waren.

Erst Ende Juli, nach etwa 6 Wochen, beginnt der Tumor einer Maus sichtbar zu werden, die mit Tumor behandelt waren, der vorher zur Abschwächung in Glycerin lag. Der Tumor wächst nur langsam. Mitte August wird die Maus dnrch eine Katze getötet.

Eude Juli wird weitere Transplantation dieser Tumoren wegen Maugels an geeigneten japanischen Mänsen unmöglich.

Folgende Tatsachen seien nun besonders hervorgehoben:

1. Nachdem der ursprüngliche Tumor mikroskopisch untersucht war und sich trotz einer gewissen Mannigfaltigkeit der Erscheinungsweise als ein einheitlicher Tumor erwiesen hatte, war der Befund eines typischen Spindelzellensarkoms in dem transplantisierten Knötchen, das zuerst sichtbar wurde, durchaus überraschend. Keine Stelle im ursprünglichen Tumor liess ein solches Ergebnis voraussehen. Nach der Excision recidivierte dieses Sarkom sehr schnell. Nun finden wir in diesem Recidiv, das wie das erste Knötchen (und wie eine Reihe anderer Tumoren) fast ganz in Serienschnitte zerlegt worden war, einige

Alveolen des drüsenartigen Tumors vor. In den meisten Tumoren finden wir eine Mischung beider Tumorarten, doch waren auch anscheinend (nicht alle Tumoren wurden in Serienschnitte zerlegt) reine Sarkome und reine Drüsentumoren vorhanden. An vielen Stellen dringt das Sarkom in das Drüsentumorgewebe vor. Das Sarkom hat auch sonst mehr die Tendenz, in andere Organe der Maus einzudringen. In der zweiten Generation finden wir das Sarkom viel weiter verbreitet als das drüsenartige Tumorgewebe; doch ist auch letzteres in einzelnen Tieren stark gewuchert.

Dieses unerwartete Ergebnis, das Erscheinen eines Spindelzellensarkoms, das neben dem drüsenartigen Tumor wächst, könnte auf drei verschiedene Weisen erklärt werden: a) Schon in dem ursprünglichen Tumor war eine Spindelzellencomponente vorhanden. b) Das Wachstum des drüsenartigen Tumors war in irgend welcher Weise die Ursache dafür, dass vorher ruhendes oder nur in regenerativem Wachstum begriffenes Bindegewebe ein sarkomatöses Wachstum annahm. c) Es fand eine Transformation des drüsenartigen Gewebes in Spindelzellengewebe statt. Die erste Erklärungsweise ist durchaus unwahrscheinlich. Da sich in jedem transplantisierten Tumor Spindelzellensarkom entwickelte, so müsste in dem ursprünglichen Tumor Spindelzellensarkomgewebe sehr weit verbreitet gewesen sein. Ein grosser Teil des urprünglichen Tumors von 5 verschiedenen Stellen wurde untersucht und nirgends ergab sich Spindelzellensarkom. Diese Erklärungsweise wird dadurch so unwahrscheinlich, dass wir sie nicht weiter zu berücksichtigen brauchen. Ob die 2. oder 3. Erklärungsweise mehr Wahrscheinlichkeit für sich hat, soll in einer späteren Arbeit untersucht werden, wenn die genauere, histologische Beschreibung erfolgen wird.

Aus der oben gegebenen Uebersicht über das Wachstum der verschiedenen Tumoren ergibt sich eine Tatsache, auf die ich schon früher hingewiesen habe[1]): dass nämlich durch die mit der Excision und mit der Transplantation eines Tumors verbundenen experimentellen Eingriffe sich eine Steigerung des Tumorwachstums erzielen lässt. Schon in meinen früheren Untersuchungen über die Wachstumsbedingungen des sarkomatösen Teils eines adenocarcino-sarkomatösen Mischtumors der Thyreoidea in Ratten sowie von cystischen Sarkomen der Thyreoidea in

1) On some conditions determining variations in the energy of tumorgrowth. American Medicine Vol. X. 1905.

weissen Ratten hatte ich ähnliche Befunde erhoben und in meinen verschiedenen Mitteilungen[1]) hervorgehoben. Besonders deutlich ergibt sich aber diese Tatsache aus dieser vierten Transplantationsserie. In der ersten Maus, in der der Tumor spontan entstanden war, wuchs der Tumor langsam während einer Reihe von Monaten. Sogar die frühzeitige Excision dieses Tumors veranlasste kein schnelles Wachstum. In der ersten Generation sehen wir sodann, dass es zweier vollen Monate bedurfte, bis die Tumoren so gross wurden, dass sie bei der Untersuchung mikroskopisch erkennbar waren. Dieses Stadium des Tumorwachstums soll, wie das schon in meinen früheren Mitteilungen geschehen ist, als die Latenzperiode bezeichnet werden. Von diesem Zeitpunkt an wuchsen die Tumoren der ersten Generation langsam, aber ohne Unterbrechung. Ganz anders war das Wachstum in der zweiten Generation. Hier entwickelten sich in den sechs Mäusen Tumoren im Laufe von 1—2 Wochen nach stattgehabter Inoculation, mit Ausnahme eines Tieres, in dem die Latenzperiode des Tumorwachstums ein klein wenig länger war, in dem aber dann ebenfalls die Entwickelung des Tumors mit grosser Schnelligkeit fortschritt. Die Energie des Tumorwachstums war daher in der zweiten Generation bedeutend grösser und die Entwickelung eine viel schnellere als in der ersten Generation oder wie in dem originalen Tumor. Die Latenzperiode war entsprechend kürzer.

Aehnlich wie die Transplantation auf ein anderes Tier wirkte bei Maus *a* der ersten Generation die einfache Excision. Das Wachstum des recidivierenden Tumors war viel schneller

---

1) a) On carcinoma in cattle, Leo Loeb and George Jobson, Medicine April 1900. — b) Ueber den Krebs der Tiere, Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 70. — c) On Transplantation of Tumors, Journal of Medical Research, Vol. VI. 1901. — d) Ueber Transplantationen eines Sarkoms der Thyreoidea bei einer weissen Ratte. Virchows Archiv Bd. 167. 19. 2. — e) Further Investigations in Transplantation of Tumors, Journal of Medical Research, Vol. VIII, 1902. — f) Cell Implantation in the production of tumors. Journal of the American Medical Assoc., 1903. — g) Mixed tumors of the thyroid gland. Americ. Journal of the Medical Sciences 1903 (February). — h) On transplantation of tumors, American Medicine Vol. V, 1903. — i) Ueber Transplantationen von Tumoren, Virchows Archiv Bd. 172, 1903 — j) Some recent contributions to the Etiology of cancer. Proceedings Pathol. Soc. of Philadelphia, Dec. 1903. — k) Ueber das endemische Vorkommen des Krebses beim Tiere. Centralbl. f. Bact. I. Abt. 37. Bd., 1904. — l) On some conditions determining variations in the energy of tumor growth. American Medicine Vol. X, 1905. In diesen Mitteilungen sind Abbildungen der ursprünglichen und transplantisierten Tumoren gegeben.

als das des ersten Tumors. Ueber die hier mitgeteilten ähnlichen Beobachtungen, welche im Laufe meiner früheren Transplantationen erhoben wurden, muss ich auf die früheren Mitteilungen verweisen, ebenso in bezug auf die Deutung dieser Tatsachen: Wie ich schon früher hervorhob, handelt es sich hierbei um eine direkte Steigerung der Wachstumsenergie von Zellrassen.

3. Ein wesentliches Ergebnis meiner früheren experimentellen Untersuchungen über Tumorwachstum war, dass, wenn man gewisse zellschädigende Agentien auf die excidierten Tumorzellen wirken liess, sich eine gewisse Intensität dieser Einwirkungen finden liess, bei der das Tumorwachstum nicht aufgehoben, aber merklich geschwächt wurde. Die Latenzperiode war unter diesen Bedingungen bedeutend verlängert, und das nachherige Wachstum war langsam und kam in einer Anzahl von Fällen spontan zum Stillstand. Als geeignet hierfür erwies sich ein halbstündiges Erwärmen des Tumors auf 43—44°, Aufheben der Zellen in steriler, sehr verdünnter KCN-Lösung oder in Glycerin. Erwärmen war das sicherste Mittel. In dieser Serie machte ich einen ähnlichen Versuch, bei dem ein Zufall die Deutung nicht ganz so sicher sein lässt, wie in den früheren Versuchen, welcher jedoch mit grosser Wahrscheinlichkeit in derselben Weise zu deuten ist, wie die früheren Versuche. Am 14. Juni 1904 wird in 3 Mäuse Tumorsuspension injiciert, die von einem Tumorstück hergestellt war, das vorher 20 Stunden lang in sterilisiertem Glycerin gehalten und sodann 5 Stunden in 0,85% NaCl-Lösung ausgewaschen worden war. In 2 Mäusen fand kein Tumorwachstum statt; in der dritten Maus begann aber Ende Juli 1904 an der Injektionsstelle ein Tumor zu wachsen. Derselbe wuchs langsam bis Mitte August. Eine Katze tötete dann diese Maus; eine mikroskopische Untersuchung konnte daher in diesem Fall nicht stattfinden, und es war unmöglich, festzustellen, ob es sich hierbei hauptsächlich um das Wachstum des Drüsentumors oder des Sarkoms handelte. Wie in den früheren Versuchen fand also auch in diesem Falle eine bedeutende Vergrösserung der Latenzperiode statt im Vergleich zu den anderen Tumoren der zweiten Generation. Statt einer Woche betrug die Latenzperiode 6 Wochen. Nun war dieses Tier gleichzeitig mit Tumorfiltrat injiziert worden. Da Injektion solcher durch eine doppelte Lage feinen Filtrierpapieres filtrierter Tumorsuspension in keinem meiner früheren und gleichzeitig mit dem letztgenannten Versuche

angestellten Versuchen ein positives Ergebnis gehabt hat, so können wir mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen, dass auch in diesem Falle das Wachstum durch das in Glycerin gehaltene Tumorstück veranlasst worden war. Ich habe sodann schon früher die Gründe erörtert, warum es sich bei diesem abgeschwächten Wachstum nicht um eine indirekte Beeinflussung des Wachstums, sondern um eine direkte den verschiedenen folgenden Zellgenerationen für eine Zeitlang wenigstens übertragbare Abschwächung der Wachstumsenergie handelt. Nach den soeben von Ehrlich und Apolant mitgeteilten Versuchen fanden diese Autoren ganz die gleichen Tatsachen während ihrer Uebertragungen.

4) In meiner vierten Transplantationsserie handelt es sich also, wenn wir von dem ursprünglichen Tumor absehen, um zwei im ausgebildeten Zustande morphologisch ganz verschiedene Tumorarten, nämlich a) um einen Alveolen und colloide Substanz bildenden drüsenartigen Tumor und b) um ein typisches Spindelzellensarkom; beide wuchsen entweder getrennt oder wuchsen gemischt. In meinen 3 früheren Transplantationsserien, in denen es sich um typische Sarkome handelte, betrug die Latenzperiode gewöhnlich 9—16 Tage. Sie blieb im allgemeinen dieselbe auch nach Uebertragungen durch 40 Generationen hindurch. In Jensen's Uebertragungen war die Latenzperiode ähnlich, in Moreau's Carcinom war dieselbe jedoch bedeutend grösser. In Hanau's Plattenepithelkrebs war dieselbe kurz. In unserem Falle sehen wir nun typische Variationen der Latenzperiode in der ersten und zweiten Generation. Die entsprechenden Variationen fanden wir auch in der Schnelligkeit, mit der sodann das sichtbare Wachstum stattfand. Hier finden wir nun die merkwürdige Tatsache, dass beide Tumorarten, drüsenartiger Tumor wie Sarkom, sich in beiden Punkten ganz gleichartig verhalten. Die Spindelzellensarkome und die drüsenartigen Tumoren erscheinen beide in der ersten Generation erst nach längerer Zeit und in Tier α und β gleichzeitig; sie wachsen ungefähr gleich langsam. In der zweiten Generation erscheinen sowohl Spindelzellensarkome wie drüsenartige Tumoren viel schneller und wachsen mit bedeutend grösserer Energie. Beide Tumoren verhielten sich auch hier wieder gleich. Dieses Verhalten, welches in der ersten Generation ganz klar ist, kann auch in der zweiten Generation nicht dadurch verdunkelt werden, dass

in der Mehrzahl der Fälle die Masse des Sarkoms über die des drüsenartigen Tumors überwog. Ganz klar ist der Tatbestand bei den am 15. und 24. Juli 1904 verstorbenen Tieren. Also morphologisch ganz verschiedene Tumoren waren hier einem und demselben Wachstumsgesetze unterworfen.

5. Falls uns nur die Tumoren der zweiten Generation zur mikroskopischen Untersuchung zur Verfügung gestanden hätten, wäre die Beschreibung des feineren Baues dieser Tumoren eine sehr einfache gewesen. Es handelte sich bei allen Tumoren entweder um ein typisches Spindelzellensarkom mit etwas wechselndem Gehalt an Intercellularsubstanz oder um einen einfachen, aus gleichartigen Zellzügen bestehenden drüsenartigen Tumor. Das gilt für alle Tumoren der zweiten Generation, mögen sie kurze Zeit nach erfolgter Inokulation oder lange nachher excidiert worden sein. Ganz anders aber verhält es sich mit den Tumoren der ersten Generation. Hier ist alles gleichsam in Entwicklung begriffen. Es finden sich hier Variationen in dem Charakter der einzelnen Zellen sowohl wie in dem Aufbau der Tumoren. Die nähere Beschreibung muss einer weiteren Mitteilung vorbehalten bleiben. Also morphologische Verschiedenheiten entsprechen den Wachstumsverschiedenheiten, die zwischen der ersten und zweiten Generation bestehen, wie schon oben ausgeführt wurde. Natürlich handelt es sich hierbei nur um Variationen. Im wesentlichen handelt es sich immer um dieselben Tumoren.

6. Obwohl in dem kleinen sarkomatösen Knötchen der Maus *α* trotz fast vollständiger Zerlegung der Serienschnitte keine Teile des drüsenartigen Tumors sichtbar waren, wäre es doch irrig, daraus zn schliessen, dass solche Alveolen nicht vorhanden waren. Denn in dem recidivierenden Knötchen desselben Tumors finden sich auf Serienschnitten trotzdem Teile des drüsenartigen Tumors. Dieselben müssen also auch schon in dem ersten Knötchen vorhanden gewesen sein. In ähnlicher Weise müssen wir auch in einer Anzahl der Sarkome der zweiten Generation viele Schnitte durchmustern, bis wir Teile des drüsenartigen Tumors finden. Es ist daher wohl möglich, dass in denjenigen grossen Sarkomen, in denen keine Drüsenalveolen sichtbar waren, diese deshalb uns entgingen, weil nur einzelne Teile der Tumoren in Serienschnitte zerlegt wurden. Wenn also auch die Mischung beider Tumorarten gewöhnlich vorlag, so überwog doch in der Mehrzahl der Tumoren der

zweiten Generation die sarkomatöse Komponente derart, dass bei weiterer Transplantation wir mit grosser Wahrscheinlichkeit reine Spindelzellensarkome erhalten hätten und der drüsenartige Bestandteil mehr und mehr zurückgetreten wäre, ein Ergebnis, wie es von Ehrlich und Apolant in ihrem ersten Fall beschrieben wird.

7. In meinen früheren Transplantationsserien von Sarkomen habe ich Tumorstücke in allen Stadien der Entwicklung nach stattgehabter Inokulation untersucht. Es ergab sich im wesentlichen folgendes:

a) Transplantiert man grosse Stücke, so wird das Centrum nekrotisch; nur die peripheren Zellen bleiben am Leben und vermehren sich schon bald nach der Transplantation nekrotisch. b) Injiziert man kleine Stücke, so kann wahrscheinlich das ganze Stück erhalten bleiben, und es geht in den sich bildenden Tumor auf. Es handelt sich also in beiden Fällen um eine wirkliche Ueberpflanzung von Tumorzellen. c) Die Latenzperiode ist mikroskopisch oft von Zellproliferationen begleitet. In den Sarkomen existierte mikroskopisch keine Latenzperiode von irgend welcher Dauer. d) Aehnliche mikroskopische Befunde können in Tumoren erhoben werden, die nicht mehr wachsen oder sich sogar zurückbilden. Aktives Wachstum kann mikroskopisch gefunden werden. In der 4. Tumorserie wurden Tumoren während der Latenzperiode am 2., 16. und 28. Tage untersucht. Ueberall fand sich drüsenähnliche Struktur; am am 16. Tage fand sich aktive Zellproliferation. Also auch hier war das Wachstum mikroskopisch lange vor dem makroskopischen Wachstum nachweisbar.

8. Fragen wir nun nach einer Erklärung für das Auftreten eines Sarkoms während der Transplantation eines drüsenartigen Tumors und nehmen wir vorläufig an, dass es sich dabei um eine Neuentstehung des Spindelzellensarkoms aus Bindegewebe des neugebildeten oder des übertragenen Stromas handelt, so können wir mit Sicherheit den Schluss ziehen, dass die wiederholte Transplantation von Bindegewebe nicht die Ursache des entstehenden sarkomatösen Wachstums ist. Das Sarkom findet sich nämlich schon in der ersten Generation. Ich habe schon seit mehreren Jahren unter anderem Versuche angestellt, den Einfluss von serienweiser Transplantation bei normalen Geweben festzustellen. Ueber diese Versuche soll bald ausführlich berichtet werden. Es geht daraus hervor (mit dem Vorbehalt,

dass die Untersuchung noch nicht ganz abgeschlossen ist), dass ein Uebergang von regenerativem in tumorartiges Wachstum nicht stattfindet, ohne dass spezifische tumorerzeugende Bedingungen vorliegen. Diese letzteren sind bis jetzt unbekannt. Dieses Ergebnis folgt auch aus meinen eigenen früheren[1]) und den Versuchen anderer Autoren. Ich nahm daher, als ich vor 2 Jahren die Entstehung des Sarkoms in dem Drüsentumor beobachtete, als die eine der beiden möglichen Erklärungsarten an, dass das Carcinom einen spezifischen Einfluss auf das Bindegewebe ausüben muss. Welcher Art derselbe ist, lässt sich vorläufig nicht sagen.

9. Die hier mitgeteilten Tatsachen dürften geeignet sein, auf einen anderen Befund einiges Licht zu werfen. Früher beschrieb ich einen Mischtumor der Thyreoidea in einer weissen Ratte.[2]) Aenliche Tumoren waren schon vorher von Kaufmann, Kummer und H. G. Wells beobachtet worden (beim Menschen und beim Hunde). Kürzlich beschrieb Saltykow einen ähnlichen Fall beim Menschen. Ich führte bei der Beschreibung des bei der Ratte beobachteten Falles aus, dass es sich in keiner Weise nachweisen lässt, dass diese typischen Carcinomsarkome der Thyreoidea in der Art entstanden sind, wie es die Hypothese von Wilms und anderen verlangt. Ich glaube, dieser Hypothese können wir auf Grund der hier mitgeteilten Tatsachen mit ebenso viel Begründung die andere entgegenstellen, dass eine Tumorart primär da war und dass in Abhängigkeit von dem Wachstum des ersten Tumors der zweite entstand. Das würde sehr gut die Nebeneinanderlagerung beider Tumorarten in meinem Falle erklären. Dieser Tumor diente zugleich zu meiner zweiten Transplantationsserie. Es handelte sich hierbei nur um Transplantation eines Sarkoms, da dieses die weitaus grössere Masse bildete und erst nachher bei der mikroskopischen Untersuchung der drüsenartige Tumor gefunden wurde. Letzterer war nicht transplantiert worden.

---

1) a) Ueber Transplantation weisser Haut etc. Arch. f. Entwicklungsmechanik, 1897, Bd. VI, H. 1. — b) Ueber Regeneration des Epithels. Arch. f. Entwicklungsmechanik, 1898, Bd. VI. — c) Ueber das Wachstum des Epithels. Arch. f. Entwicklungsmechanik, 1902, Bd. XIII. — d) On the growth of epithelium in agar and bloodserum in the living body. Journal of Med. Research. 1902, Vol. VIII.

2) Mixed tumors of the Thyroid gland. Americ. Journal of Med. Sciences, Febr. 1903.

10. Schon in einer meiner ersten Mitteilungen über Tumorentransplantationen hatte ich darauf hingewiesen, dass die experimentelle Tumorforschung, die sich auf die Uebetragbarkeit von Tiergeschwülsten stützen muss, direkt nur über die Wachstumsbedingungen von Zellen und Geweben Aufschluss geben kann, die bereits ein tumorartiges Wachstum angenommen haben, dass sie aber direkt keinen Aufschluss darüber geben kann, warum gewöhnliche Gewebe von regenerativem Wachstum, das z. B. im Hautepithel normal während des ganzen Lebens vor sich geht, in carcinom- oder sarkomartiges Wachstum übergehen können. Wir haben also scharf zwischen diesen beiden Problemen zu unterscheiden. Aber indirekt geben uns auch diese Versuche bereits einigen Aufschluss über die Gründe des Tumorwachstums. Wir sehen vor allem den grossen Unterschied zwischen der Uebertragung normaler Gewebe und der in tumorartigem Wachstum begriffenen Gewebe. Die ersteren gehen entweder nach schwachem regenerativen Wachstum zugrunde oder sie setzen ihr gewöhnliches Wachstum auch in der veränderten Umgebung lange Zeit fort. Die letzteren wachsen nach der Transplantation wie vorher als Tumoren. Wir sehen also, dass ein neuer Faktor im Tumorwachstum vorhanden ist und dass die das gewöhnliche regenerative Wachstum veranlassenden Bedingungen nicht genügen, um das Tumorwachstum zu bewirken. Hiermit steht in Einklang die durch die experimentelle Tumorforschung gefundene Tatsache, dass experimentell die Wachstumsenergie der Zellen verstärkt und geschwächt werden kann. Die Carcinom und Sarkomzellen unterscheiden sich von den gewöhnlichen Körperzellen durch ihre ausserordentlich verstärkte Wachstumsenergie. Diese bewirkt nicht nur, dass die Zellgenerationen sich schneller aufeinanderfolgen wie in gewöhnlichen Geweben, so schnell dass die Zellneubildung gewöhnlich den oft sehr starken Zellverlust übertrifft, sondern auch, dass sie nach Uebertragung in eine neue Umgebung dem umgebenden Gewebe lange oder dauernd widerstehen können, unter Fortdauer ihres expansiven Wachstums unter Bedingungen, wo gewöhnliche Gewebe bald zugrunde gehen (oder höchstens stationär bleiben). Möglicherweise ist auch die proteolytische Kraft von Tumorzellen grösser wie die gewöhnlichen Gewebe.

Diese gewaltige Zellneubildung in bösartigen Tumoren, die so stark ist, dass ich z. B. in meiner ersten Transplantationsserie, von wenigen Zellen ausgehend, den Tumor durch 40 Gene-

rationen hindurch, und jedesmal in eine Anzahl von Tieren fortpflanzte, legte ein anderes Problem nahe, dem ich in verschiedenen früheren Mitteilungen Ausdruck gegeben habe. Der gewöhnlichen Annahme zufolge sind die Geschlechtszellen und die Protisten die einzigen Zellen, die unsterblich sein können. Sollten nicht auch die sogenannten somatischen Zellen der Metazoen dieselbe Fähigkeit besitzen, die in den Tumorzellen entweder nur klarer zum Ausdruck kommt als in den gewöhnlichen Zellen, oder die die Tumorzellen wieder frisch gewonnen haben? Vorläufig ist es noch sehr wohl möglich, anzunehmen, dass die gewöhnlichen Epithelzellen, obwohl die Generationsfolge hier eine viel langsamere ist wie bei den Carcinomzellen, dennoch ebensolange sich fortpflanzen können, falls sie beim Altern eines Tieres jeweils auf ein junges Tier transplantiert werden. Andererseits ist es möglich, dass nur bei dem bestimmten Reiz, dem die Tumorzellen unterliegen, diese Fähigkeit vorhanden ist. So dürfte die experimentelle Tumorforschung auch auf die Biologie in gewisser Hinsicht anregend wirken können. Jedenfalls werden weitere Versuche hierüber nahegelegt.

11. Ueberblicke ich meine bisher gelungenen Serien von Tumortransplantationen, so fällt es auf, dass es sich dabei um Tumoren von kleineren Tieren, von Ratten und Mäusen handelt. Vor 7 Jahren angestellte Versuche, das typische Carcinom des Augenwinkels beim Rinde auf andere Rinder zu übertragen, schlugen fehl. Versuche, Sarkome und Carcinome von einem Hund auf andere Hunde zu übertragen, schlugen ebenfalls fehl. Die Gründe für diese Misserfolge sind gänzlich unbekannt. Es mag sich um eine grössere Resistenz anderer Individuen derselben Spezies handeln. Dagegen spricht aber die Tatsache, dass es mir in einigen Versuchen (allerdings wurden nur wenige derartige Versuche bisher gemacht) bisher nicht gelungen ist, Tumoren auf eine andere Stelle desselben Hundes zu übertragen. Es käme also eine grössere Empfindlichkeit der Tumorzellen in Betracht. Doch müssen noch weitere Versuche der Uebertragung auf dasselbe Tier, in dem der ursprüngliche Tumor gefunden wurde, angestellt werden.

Jedenfalls zeigen alle gelungenen Versuche, dass fast alle Tiere oder wenigstens eine sehr grosse Anzahl aller Tiere derselben Spezies dem Wachstum der Tumorzellen keinen spezifischen Widerstand entgegenstellen und dass die Ursache des

Tumorwachstums nicht in dem Mangel einer solchen Resistenz gegen die normale Wachstumstendenz von Geweben gesucht werden kann, eine Erklärung, die erst kürzlich von mehreren Autoren versucht wurde.

Von meinen gelungenen Serien (in einem Fall wurde allerdings nur ein Tumor erfolgreich übertragen, der vorzeitige Tod dieses Tieres machte weitere Uebertragungen unmöglich) waren zwei Uebertragungen von drüsenartigen Tumoren, in einem Falle handelte es sich um ein Carcinosarkom der Thyreoidea, und in zwei weiteren Fällen um typische Sarkome der Thyreoidea die, wie das in Sarkomen auch sonst beobachtet wurde, unter Erweichung der Zellen kleinere oder grössere Cysten bildeten. Diese Tumoren machten in dem ursprünglich affizierten Tiere auch Metastasen. Morphologisch wurden sie von allen pathologischen Anatomen, die dieselben sahen, als typische Sarkome erkannt.

Die Neubildung der Tumoren in inokulierten Tumoren erfolgte von erhaltenen Tumorzellen. Grosse Reihen von mikroskopischen Schnitten, die von jeder Serie angefertigt wurden, gestatteten, die Entwicklung der transplantierten Tumoren in in allen Stadien zu verfolgen.

Die Tumoren wuchsen zu ausserordentlicher Grösse heran, und ihre Empfindlichkeit gegen schädliche Einflüsse war dieselbe wie die von Tumoren anderer Struktur, z. B. von Jensen's alveolärem Tumor. Diese Empfindlichkeit gegen Wärme ist z. B. sehr gross, so dass Erhitzen des Tumors auf 45° während einer halben Stunde die Wachstumsfähigkeit aufhebt. Diese Resistenzversuche im Zusammenhang mit mikroskopischen und Filtrationsversuchen machen es sehr unwahrscheinlich, dass ein extracellulär lebender Mikroorganismus die Ursache des Tumorwachstums ist. Die grosse Gleichmässigkeit im Verhalten der verschiedensten Tumoren, von Sarkomen und Carcinomen in bezug auf geringe Resistenz gegen schädliche Einflüsse, wie Wärme, in bezug auf Erhaltenbleiben der peripheren Zellen nach der Transplantation, auf Variationen in der Energie des Wachstums, die experimentell herbeigeführt werden können, ergeben sich deutlich aus den meisten bisherigen Transplantationsversuchen und machen es wahrscheinlich, dass kein Grund vorliegt, wenigstens vorläufig eine scharfe Scheidung zwischen den Wachstumsbedingungen von Carcinomen und Sarkomen vorzu-

nehmen. Insbesondere ist auch die Spezifizität der Wachstumsbedingungen ganz die gleiche in beiden Tumorarten. Meine Rattentumoren wuchsen nur in Ratten, und der Tumor der japanischen Maus wuchs nur in japanischen, nicht aber in weissen Mäusen. Das gilt sowohl für den carcinomatösen wie für den sarkomatösen Anteil.

Druck von J. Schumacher in Berlin N. 24.